

Presentación de casos

Instituto Nacional de Endocrinología

ENFERMEDAD ENDOCRINO-QUIRÚRGICA PANCREÁTICA EN LA INFANCIA: PRESENTACIÓN DE 4 PACIENTES

Dr. Francisco Carvajal Martínez,¹ Dra. Teresa Montesino Estévez,² Dra. Cecilia Pérez Gesen,³ Dr. Dimas Perón Rodríguez,⁴ Dr. Osvaldo Rodríguez Gómez,⁵ Dr. Luis Soto Agüero,⁶ Dr. Félix González González⁷ y Dr. Ricardo Güell González⁸

RESUMEN

Con el objetivo de exponer las experiencias en la enfermedad endocrino-quirúrgica pancreática en la niñez, se presentaron 4 pacientes estudiados en el período comprendido entre 1970 y 1997. Se llegó al diagnóstico de nesidioblastosis en 3 pacientes menores de 1 año y en 1 paciente diabética insulino dependiente de 14 años de edad, una tumoración pancreática compatible con apudoma. Se presentaron con cuadros de hipoglicemia severa, en 3 de ellos con episodios convulsivos. Se logró diagnóstico bioquímico a través de perfil glicémico, valores de insulinemia e índice insulínogénico, con resultados anatomopatológicos e inmunohistoquímico que confirmaron el diagnóstico. Se realizó pancreatectomía subtotal como terapéutica definitiva con resultados favorables en 3 de los pacientes. La hiperglicemia inmediata se presentó como principal complicación en 2 pacientes y 1 muerte por sepsis generalizada. Se concluyó que la patología endocrino-quirúrgica pancreática en la infancia no es frecuente, pero, cuando se presenta se necesita para su atención adecuada la existencia de un equipo multidisciplinario y métodos diagnósticos donde cobra valor el índice insulínogénico y las técnicas de inmunohistoquímica, que ayudan fundamentalmente al diagnóstico de hipoglicemia con hiperinsulinismo.

Descriptores DeCS: ENFERMEDADES PANCREATICAS/cirugía; APUDOMA/cirugía; NEOPLASMAS PANCREATICOS/ cirugía; PANCREATECTOMIA.

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología.

² Especialista de I Grado en Endocrinología. Hospital Pediátrico del Cerro.

³ Especialista de I Grado en Pediatría. Instituto Nacional de Endocrinología.

⁴ Especialista de II Grado en Cirugía Pediátrica. Hospital Pediátrico del Cerro.

⁵ Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico del Cerro. Servicio de Terapia Intensiva.

⁶ Especialista de I Grado en Endocrinología. Hospital Pediátrico de Bayamo. Granma.

⁷ Especialista de I Grado en Endocrinología. Hospital Pediátrico de Camagüey.

⁸ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología.

Las enfermedades endocrino-quirúrgicas pancreáticas no son frecuentes en la niñez. Dentro de sus principales causas encontramos la nesidioblastosis, hiperplasia de células beta y tumoraciones pancreáticas (apudomas y, específicamente, insulinomas) las cuales suelen presentarse generalmente con hipoglicemias severas.^{1,2} La nesidioblastosis constituye la causa más importante de hipoglicemia hiperinsulinémica persistente en el recién nacido y el lactante, término creado por *Laidlaw*, en 1938, para indicar la formación o el crecimiento de nuevas células endocrinas a partir del epitelio del conducto pancreático. En este trastorno, se descubren células secretoras de insulina fuera de los islotes de Langerhans. Se han utilizado diversos términos que se prestan a confusión para describir los cambios pancreáticos: microadenomatosis, adenomatosis focal de células insulares e hiperplasia de células insulares, sin embargo, la mayoría de los patólogos están de acuerdo en admitir el término nesidioblastosis; lo estiman adecuado para describir el trastorno. Algunos investigadores consideran que los cambios observados en el páncreas de estos niños dependen de un déficit de maduración y desarrollo por parte de las células secretoras de insulina. Estudios recientes sugieren que el defecto que provocan estos cambios, no pueden descubrirse con microscopio de luz, sólo se logra empleando tinción de inmunofluorescencia. Estos autores³ sostienen que la hipoglicemia se debe a un desequilibrio entre la función de células secretoras de insulina y células secretoras de glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático o a la disminución en número y función de células que se oponen a la secreción o acción hipoglicemiante de la insulina (somatostatina o glucagón), aunque recientemente se ha planteado que

la causa se debe a una mutación del receptor sulfonilurea (SUR) en la célula beta, lo cual explica que la bomba K ATP-sensitiva consta de 2 unidades: el SUR-1 de alta afinidad y la bomba de potasio que es un canal de potasio rectificativo internamente. Esta mutación hace que el canal quede cerrado continuamente, lo que interfiere en la carga eléctrica de la membrana y obliga a que entre calcio (Ca) por un canal cálcico-voltaje dependiente (UDCC), al entrar el mismo, aumenta el calcio citosólico y esto determina la secreción de insulina, lo cual obliga a una secreción continua e inapropiada de insulina que ocasiona hipoglicemia. Por otra parte *Pearse*, en 1969, sugirió que las células de los islotes de Langerhans se originaban del neuroectodermo, su hipótesis se basó en características enzimáticas comunes de las células endocrinas secretoras de polipéptidos, que consisten en su capacidad para sintetizar aminas a partir de precursores comunes. Por ello las clasificó como pertenecientes al sistema APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) lo cual demostró en experimentos con páncreas de ratón, donde se apreciaban células claras sin gránulos, con características APUD, que más tarde contenían insulina y glucagón y que en un estadio muy precoz del desarrollo emigraban hasta el intestino primitivo y formaban células secretoras de péptidos del tubo digestivo y páncreas, lo que fue apoyado por la aparición de somatostatina en intestino, páncreas endocrino, hipotálamo y células C tiroideas. A pesar de su escasa frecuencia, el apudoma es una tumoración pancreática responsable de la secreción inadecuada de insulina como consecuencia de una inmadurez o migración anormal de las células del sistema APUD, que provoca una desorganización estructural y funcional de las mismas,

además de migrar hacia el intestino delgado lo que ejerce una actividad secretora exógena específica.

PRESENTACIÓN DE CASOS

PACIENTE NO.1

Lactante de 32 d, del sexo masculino (M), de la raza blanca (RB), producto de un parto eutócico, a término, con peso adecuado, que ingresó en marzo de 1991 con manifestaciones clínicas de hipoglicemia severa persistente, con convulsiones. Se admitió con posibilidad diagnóstica de hiperinsulinismo. Bioquí-

micamente presentaba cifras bajas de glicemia mantenidas (< 2,2 mmol/L) en el perfil glicémico (PG), con valores elevados de insulinemias (> 10 mm/mL) e índice insulínogénico (IIG) patológico (< 3), sin cambios eléctricos en el electroencefalograma (EEG) (tabla 1). En el tratamiento se mantuvo alimentación oral, infusión continua de glucosa e hidrocortisona fraccionada. Se decidió realizar pancreatectomía subtotal (90 %) luego de 10 d evolutivos. Se logró estabilizar los patrones metabólicos durante las primeras 72 h, a excepción de algunas cifras de hiperglicemia detectadas. Se confirmó el diagnóstico de nesidioblastosis a través de la anatomía patológica (AP) y las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) (tabla 2).

TABLA 1. Niveles glucémicos, insulínemicos (Índice glucémico/insulínico) y electroencefalografía antes y después de la cirugía

	Diagnóstico							
	Perfil glucémico	Prequirúrgico Insulinemia mU/mL	IIG*	EEG	Perfil glucémico	Posquirúrgico Insulinemia mU/mL	IIG*	EEG
Nesidioblastosis	0,1				5,4			
	4,4	12,6	1,77		7,2			
	1,6	17,7	1,74	Normal	7,1	3,8	36,9	Normal
	1,8				4,3			
	9,5				4,1			
	1,8				8,8			
	1,6				6,1			
	1,1				3,0			
	2,4	25,6			2,8	4,17		
	1,9	22,0	1,2	Normal	4,0	11,5	54,0	Normal
	1,6	118,0			2,8			
	0,7				3,2			
	0,7				2,8			
	0,8				3,6			
	1,8				4,3			
	1,9	16,2			4,0			
	1,6	16,6	1,3	Trazado lento global	4,1	0,7	126,0	Normal
	1,7	24,1	0,59		4,0	2,93		
	1,4	36,2			3,8			
	1,3				3,7			
	1,3				4,0			
Apudoma	2,7				7,9			
	2,1				8,8			
	4,4				9,3			
	13,0				8,4			
	10,5	27,9	1,4	Normal	10,0	12,5	3,4	Normal
	6,5				9,3			
	6,8				7,2			

*IIG: Índice insulínogénico: Glicemia (mg/dL)/insulinemia(mU/mL) ≥ 3 (valor normal).

TABLA 2. Resultados anatomopatológicos e inmunohistoquímicos

	Anatomía patológica	Diagnóstico	Inmunohistoquímica
Nesidioblastosis	Macro: Fragmentos de aspecto lobulillar, coloración pardo clara Micro: Hiperplasia insular, multifocal con presencia de células sueltas en forma difusa al nivel acinar y ductar. Numerosas células secretoras de insulina y en menor cantidad, glucagón y somatostatina. Algunas células de positividad ligera a la gastrina, correspondiente a nesidioblastosis.		Hiperplasia difusa insular con presencia de células secretoras de insulina Presencia de algunas células de positividad a gastrina, glucagón y somatostatina
	Negativa		Hiperplasia insular multifocal con presencia de positividad a células β productoras de insulina
	Macro: Fragmentos de color amarillento y aspecto lobulillar que al corte muestran característica similar Micro: Hiperplasia nodular y difusa de los islotes pancreáticos. Impresiona hiperplasia adenomatosa. Porción exocrina con cambios oncocíticos ingestivos de actividad mitocondrial exagerada		Hiperplasia difusa de islotes a predominio de células β , secretoras de insulina Anticuerpos contra insulina (IAA) positivos
Apudoma	Macro: Fragmentos de tumoración pancreática 2x1x0,6 de aspecto pardo claro lobulillar Micro: Intensa hipertrofia de los islotes, difuso en todo el parénquima pancreático, aumento de volumen de células β , así como algunas células α y δ y polipéptido pancreático.		Gran desorden estructural en su organización celular con pleomorfismo, tanto en distribución, forma y tamaño celular. Se observan células productoras de insulina dispuestas difusamente por todo el tejido acinar, positividad ligera a glucagón, somatostatina y gastrina.

Fatalmente, comenzaron a presentarse complicaciones inherentes al posoperatorio a partir de las 72 h de evolución (tabla 3). Falleció a los 16 d de evolución quirúrgica.

PACIENTE NO.2

Lactante de 8 meses, del sexo femenino (F), RB, producto de un parto eutócico, a término, peso adecuado. En diciembre de 1994, se presentó con cuadros de hipoglicemias moderadas recurrentes, sin convulsiones. Se ingresó por posible hiperinsulinismo. Se comprobó hipoglicemia mantenida, insulinemias elevadas e IIG patológicos con EEG normal (tabla 1).

En el tratamiento se orientó alimentación oral, infusiones de dextrosa y

dosis fraccionada de hidrocortisona. Se realizó pancreatectomía subtotal a los 5 meses evolutivos. Hubo recuperación de los parámetros metabólicos en la segunda semana posquirúrgica. El diagnóstico definitivo de nesidioblastosis se confirmó por IHQ (tabla 2). No surgieron complicaciones. La evolución periódica actual es satisfactoria.

PACIENTE NO.3

Lactante de 3 meses. F, RB, producto de un parto por cesárea, a término, peso adecuado. Ingresó en febrero de 1996 con hiperglicemia severa persistente con convulsiones, con posibilidad diagnóstica de hiperinsulinismo compatible bioquímicamente en sus resultados, EEG

TABLA 3. *Presencia de complicaciones inmediatas y posteriores a la cirugía*

	Inmediatas (< 72 h)	Complicaciones Mediatas 72 h-7 d	Tardías (> 7 d)
		Enteritis necrotizante Hepatitis aguda reactiva	Leptomeningitis Adeno脾enitis aguda <i>Shock séptico.</i> Fallo múltiple de órganos Muerte
Nesidioblastosis	Hiperglicemia		
	Hiperglicemia	Sepsis generalizada	
Apudoma	Hiperglicemia		

con trazado lento global (tabla 1). Rebelde a la terapéutica habitual. Se realizó pancreatocetomía subtotal a los 2 meses evolutivos. Se diagnosticó nesidioblastosis confirmada por AP e IHQ (tabla 2). Se presentó hiperglicemia como complicación inmediata e instalación de sepsis generalizada al quinto día evolutivo. Se recuperó clínica y metabólicamente durante la segunda semana posquirúrgica. Su evolución actual es satisfactoria.

PACIENTE NO.4

Adolescente de 14 años de edad, F, RB, con DMID de 2 años de evolución, con buen control metabólico hasta enero de 1991 cuando comenzó a presentar cuadros de hipoglicemia severa rebelde a la terapéutica empleada (dextrosa hipertónica-hidrocortisona-glucaqón). Aparecieron PG con cifras mayoritariamente bajas de glicemias, valores elevados de insulínemias, a pesar de la disminución significativa de la insulínoterapia, con IIG patológico y EEG normal (tabla 1). Se realizó ultrasonografía (USG) abdominal que evidenció la existencia de una tumoración pancreática. A los 2 meses de evolución se decidió efectuar pancreatocetomía subtotal. Se confirmó el diagnóstico de apudoma por Ap

e IHQ (tabla 2). Se presentó la hiperglicemia como complicación inmediata (tabla 3). Hubo recuperación de todos los parámetros metabólicos durante la segunda semana posquirúrgica. Los patrones de seguimiento actuales son estables.

DISCUSIÓN

Dentro de las enfermedades endocrino-quirúrgicas pancreáticas de la infancia se destacan aquellas que cursan con hiperinsulinismo. En nuestra experiencia fueron la nesidioblastosis y el apudoma (tumoración pancreática) las encontradas en el período estudiado.

La nesidioblastosis constituye la primera causa de hiperinsulinismo en edades inferiores a 1 año, ocupa el segundo lugar luego de la hipoglicemia cetósica en edades entre 1 y 10 años, se convierte nuevamente, a partir de esta última, en la más frecuente entre las causas demostradas,⁴ no se comportan igual las tumoraciones pancreáticas (apudoma, insulinoma), cuya presencia en la infancia es rara, sobre todo en menores de 1 año y con baja incidencia en otros momentos de la vida.⁵

La clínica es habitualmente característica: crisis hipoglicémicas agudas,

intensas, prolongadas y rebeldes al tratamiento, «gran intranquilidad», palidez, sudación, apatía, irritabilidad, rechazo al alimento, convulsiones y coma.

Posiblemente existan formas subagudas de clínica poco precisa y tan agudas que no lleguen a diagnosticarse y ocasionen muerte súbita, sobre todo en recién nacidos y lactantes. El diagnóstico³⁻¹⁰ de hiperinsulinismo logra realizarse a través de pruebas bioquímicas que evidencien hipoglicemia, como es el perfil glicémico, con valores elevados de insulinemias, así como la relación glicemia (mg/dL)/insulinemia (mU/mL) (IIG) patológica, y el cociente corregido: insulina (mU/mL) x 100/ glucosa (mg/dL)-30 con cifras normales > 50.

Existen otros métodos diagnósticos que no fueron empleados, entre los que se destacan la dosificación de proinsulina y péptido c, no deben llevarse a cabo pruebas de ayuno o estimulación, dado el peligro de secuelas neurológicas por la hipoglicemia severa que se produce. Estos estudios nos permiten el diagnóstico de hiperinsulinismo, habitualmente relativo, pero no definen causa precisa, por lo que rápidamente debe ensayarse tratamiento médico, encaminado a conservar valores de glicemia por encima de 2,6 mmol, que se logra a través de la administración intravenosa continua de glucosa, resulta útil el empleo de hormonas contrarreguladoras como el glucagón de acción prolongada e hidrocortisona.¹¹

En la actualidad se está enfatizando para el tratamiento de la nesidioblastosis, en el uso del diazóxido de 10-25 mg/kg/d con lo que, en ocasiones, se logra estabilizar la glicemia, sin embargo, se ha demostrado la aparición secundaria de hipertricosis y manifestaciones de extrapiramidalismo. Se debe indicar en pacientes con hipoglicemias moderadas o severas y no rebeldes al tratamiento médico, como una de las

primeras indicaciones terapéuticas. También se ha utilizado hormona de crecimiento (HGH), a dosis de 44 UI/m/semana, con disminución importante del cuadro extrapiramidal e incremento posterior de la velocidad de crecimiento y del apetito, lográndose reajuste de dosis a 10 UI/m/semana, con un excelente control de la glucosa en sangre.¹² Se han utilizado además análogos de la somatostatina (octreótide), con los cuales hasta el momento no se ha demostrado buena tolerancia, a pesar de ser un importante inhibidor de la secreción de la insulina, al parecer útil sola y por breve tiempo. Todavía se utiliza y es de gran valor el tratamiento quirúrgico en los casos severos donde el tratamiento médico no resulta útil. Debe realizarse pancreatectomía subtotal (90 %) y dejar pequeña porción al nivel de colédoco. En ocasiones, los cuadros sucesivos de hipoglicemias severas han llevado a la pancreatectomía total, no es común la necesidad de la intervención de Whipple, es decir, lograr extirpar cuidadosamente todo el tejido pancreático, dejando intactos y viables el conducto biliar y el duodeno.¹³⁻¹⁶

Recientemente se ha utilizado la nifedipina como agente bloqueador del canal de calcio a dosis entre 0,25 y 0,7 mg/kg/d administrada cada 8 h.¹⁷

El diagnóstico etiológico debe apoyarse en el análisis inmunohistoquímico, pues no siempre se logran precisar sus características con la anatomía patológica.¹⁸ Se ha descrito que hasta el 40 % de los pacientes con hipoglicemia provocada por hiperinsulinismo sufren de problemas neurológicos graves, así como, diabetes mellitus secundaria a la pancreatectomía. En nuestra casuística, de los 4 pacientes diagnosticados, solo 1 de ellas presentó cambios eléctricos prequirúrgico, con EEG con trazado lento global que se

restableció luego del tratamiento definitivo.

La hiperglicemia posquirúrgica de aparición inmediata se presentó en 3 de ellos con rápida mejoría. Ninguno es diabético en la actualidad, aunque el tiempo de evolución todavía es corto. El resto de las complicaciones se relacionaron con las habitualmente descritas en todo proceso quirúrgico, en 2 de los casos hubo sepsis generalizada que condujo a la muerte en 1 de ellos a la edad de 35 d de nacido.

En el paciente menor de 1 año toda hipoglicemia severa o rebelde debe

hacernos pensar en una hipoglicemia con hiperinsulinismo (habitualmente relativo), tratarla como tal: alimentación oral, dextrosa hidrocortisona, diazóxido y finalmente, pancreatomecía subtotal de ser necesario, y tener la confirmación diagnóstica, ya que a esa edad, según nuestra experiencia, la nesidioblastosis es una afección a descartar, con buenos resultados evolutivos si se logra un rápido diagnóstico y una adecuada terapéutica, para lo cual se necesita un equipo multidisciplinario unido, con criterios bien definidos.

SUMMARY

In order to explain the experiences obtained in the surgical endocrine pancreatic disease in childhood, 4 patients studied between 1970 and 1997 were presented. Nesidioblastosis was diagnosed in 3 patients under 1, and a pancreatic tumor compatible with apudoma in an insulin dependent diabetic patient aged 14. Severe hypoglycaemia was present in them. Convulsive episodes were also observed in 3 of them. A biochemical diagnosis was attained through glycaemia profile, values of insulinemia and insulogenic index with anatomopathological and immunohistochemical results that confirmed the diagnosis. Subtotal pancreatectomy was performed as a definitive therapeutics with favorable results in 3 of the patients. Immediate hyperglycaemia appeared as a main complication in 2 patients. A patient died due to generalized sepsis. It was concluded that surgical endocrine pancreatic pathology is not common in children, but when it occurs it is necessary for its adequate attention a multidisciplinary team and diagnostic methods among which the insulogenic index and the immunohistochemical techniques are very useful for the diagnosis of hypoglycemia with hyperinsulinism.

Subject headings: PANCREATING DISEASE/surgery; APUDOMA/surgery; PANCREATING NEOPLASM/surgery; PANCREATECTOMY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. La Franchi S. Hipoglicemia durante la lactancia y la niñez. *Clin Pediatr Norteam* 1987;4:1027-50.
2. Galdo-Muñoz G. La hipoglucemia en la infancia. Estudio clínico. *Actual Med* 1987;72:55-69.3.
3. Field JB. Hipoglucemia: un enfoque diagnóstico sistemático y específico. *Hosp Prac (ed. esp.)* 1987;2:55-63.
4. Kaplan E, Arganini M, Kang S-I. Diagnóstico y tratamiento de trastornos hipoglicémicos. *Clin Quir Norteam* 1987;11:417-32.
5. Landau H, Periman M, Meyer S, Mayan H, Isacsuttn M, Kransz M, et al. Persistent neonatal hypoglycemia due to hyperinsulinism: medical aspect. *Pediatrics* 1982;70:440-6.

6. Thornton P, Sumner A, Ruettelle E, Sidman R, Baker L, Stanley Ch. Familial and sporadic hyperinsulinism: histopathologic findings and segregation analysis support a single autosomal recessive disorder. *J Pediatr* 1991;119:721-4.
7. Thornton P, Satin-Smith M, Herold K, Glaser B, Chiu K, Nestorowicz A, et al. Familial hyperinsulinism with apparent autosomal dominant inheritance: clinical and genetic differences from the autosomal recessive variant. *J Pediatr* 1998;132:9-14.
8. Soliman A, Alsalmi I, Darwish A, Asfow M. Growth and endocrine function after near total pancreatectomy for hyperinsulininaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1996;74:379-85.
9. Gutiérrez Macías A, Arganini M, Kang S-I. Sistemática de diagnóstico de los hiperinsulinismos en la infancia. *An Esp Pediatr* 1980;13:1007.
10. Stanley CA, Bater L. Hyperinsulinism in infant and children: diagnosis and therapy. *Adv Pediatr* 1986;23:315-56.
11. Baker L, Thorton PS, Stanley CA. Management of hyperinsulinism in infants. *J Pediatr* 1991;119:755-7.
12. Swift PGF, Weld R. Late presenting Nesidioblastosis: treated with human growth hormone. *Acta Pediatr Scand* 1991, 372 (suppl):143.
13. Gough MH. The surgical treatment of hyperinsulinism in infancy and childhood. *Br J Surg* 1984;71:75-8.
14. Granham EA, Harymann AF. Subtotal resection of the pancreas for hypogluccemia. *Surg Gynecol Obstet* 1934;59:474-9.
15. Reyes GA, Fowler C, Pukaruy W. Pancreatic anatomy in children: emphasis on its importance to pancreatectomy. *J Pediatr Surg* 1993; 28:712-5.
16. Simons PS, Telander R, Carney J, Wold L, Haymond M. Surgical management of hyperinsulinemic hypogluccemia in children. *Arch Surg* 1984;119:520-5.
17. Lindley K, Dunne M, Kane C, Shephard R, Squires P, James R, et al. Ionic control of B cell function in nesidioblastosis. *Arch Dis Child* 1996;74:373-78.
18. Taguchi T, Suita S, Hirose R. Histological classification of nesidioblastosis: efficacy of immunohistochemical study of neuronspecific enolase. *J Pediatr Surg* 1991;26:770-4.

Recibido: 1 de diciembre de 1997. Aprobado: 3 de marzo de 1998.

Dr. *Francisco Carvajal Martínez*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.